

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	食管癌诊疗新方法的研发与转化应用
推荐单位	推荐单位：广东省医学会 推荐意见： 我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效。 张灏教授团队长期聚焦我国高发肿瘤食管鳞癌分子机制的研究，在此基础上致力于新型诊疗技术体系的转化应用研究，在无创诊断、新型治疗靶点和老药新用等方面做出了突出贡献。相应成果已发表在国际主流期刊，并编入了国内外出版的著作，研发的诊疗体系和试剂盒获批了多项发明专利，而且在国际上率先开展了多项临床试验，还组织国内外专家撰写了相关的专家共识。 该团队主要成果包括：1) 建立了外周血检测受体型磷酸酶 PTPRO 的 DNA 甲基化，以此监测食管鳞癌疗效，并用于早诊早筛；2) 开创性地建立了基于唾液外泌体检测一系列肿瘤细胞和免疫细胞标志物的体系，这些标志物包括嵌合 RNA 以及 PD-L1、CDK5 和 CTLA4 等，用于动态评估治疗反应、监测复发和早诊早筛，而且已经在高发区开展了多中心临床试验；3) 通过长期研究炎症通路，发现了多个新型肿瘤治疗靶点，建立了相关的干预策略和针对性药物；4) 针对食管鳞癌率先开展了二甲双胍等老药新用的系列研究，发现了新的作用机制和分子靶点；5) 还建立了食管鳞癌 Organoid 模型，并在此基础上构建了 Organoid-PDX 新型肿瘤模型，以此开发食管鳞癌个体化和精准化的诊治方法。 总之，该团队的研究成果和相关的转化应用达到了国内外先进水平，特推荐此项目为中华医学科学技术奖。
项目简介	食管癌是我国高发的消化道恶性肿瘤，其中食管鳞癌发病率和死亡率均占全球的一半以上。目前临床上缺乏食管鳞癌早诊手段，缺乏无创和敏感的疗效监测手段，缺乏针对性的有效治疗靶点和药物。 申请人长期聚焦食管癌，以此为模型探讨肿瘤领域的关键科学问题：如炎症通路调控肿瘤发生、转移复发和耐药等。同时针对食管癌领域面临的临床困境，开展了诊治方面的转化研究，并推进到临床应用。本次申请内容主要是基于食管癌标志物的无创检测液体活检和新型靶点的研究与开发，结合老药新用，用以指导肿瘤个体化、精准化诊治。 申请人开展食管癌液体活检始于 2008 年回国后发现 PTPRO 基因 DNA 甲基化水平可作为食管鳞癌标志物，通过外周血检验 PTPRO 的 DNA 甲基化水平进行食管癌无创早诊和疗效监测，指导个体化治疗（Cancer Lett,2012；转化医学杂志,2012，2018）。在随后系列临床标本筛选研究中，于 2013 年发现了一组食管鳞癌富集的由 RNA 异常剪接产生的嵌合 RNA,并对这些新型的潜在标志物开展了较为系统的研究。鉴于外泌体具有保护 RNA 免于降解，可存在于多种体液等优点，提出了嵌合 RNA 结合外泌体作为新型液体活检标志物的假说。在实践中意外发现唾液外泌体作为液体活检的优势，在国际上率先研发了基于唾液外泌体的液体活检体系（Oncotarget,2013；转化医学杂志，2018）。基于唾液外泌体技术在无创、病人

	依从、样品收集、存储和成本等方面具备的优势，我们针对免疫治疗面临的问题，开展了基于 PD-L1、CDK5 和 CTLA4 等免疫检查点的唾液外泌体检测，并开发了液体活检试剂盒（四项专利）和相应的配套装置（三项专利）。 在开展无创液体活检的同时，我们还研发了一系列食管癌等上消化道肿瘤新型分子靶标，结合新型 Organoid-PDX 模型，探索其治疗靶点的转化价值。从最早的 PAK1、酪氨酸磷酸化 PD-L1 和 AR 到 PTPRO、GHRHR 和 MTA3 等，我们提供了多个有转化价值并可指导肿瘤精准治疗的新型靶点（Int J Cancer,2015；Oncogene,2017；Cancer Lett,2014；PNAS，2018）。淋巴结转移是目前临床指南 TNM 分期标准的核心指标。但以淋巴结转移检测为基础的标准不能准确判断预后和指导治疗，易导致过度治疗或治疗不足。据此我们开发了基于 PAK1 的癌症危险分层生物标志物和疾病分层装置（一项专利），用于判断预后和指导病人治疗方案。针对部分病人免疫检查点疗效不佳，开发了免疫检查点 PD-L1 新型酪氨酸磷酸化抗体（一项专利），用于新的免疫诊治方案。开发了针对 PTPRO 和 MTA3 等抑癌基因为靶点的干预治疗技术,为食管癌治疗提供了新的检测和治疗选择。鉴于食管鳞癌病人大多家庭困难的实际情况，在国际上率先开展了针对食管鳞癌的二甲双胍等老药新用的系列研究（Cell Death Dis, 2014；Cancer Lett，2013；中国生化药物杂志，2016）。 这些成果不仅发表在国内外学术主流期刊，获得国内和境外专利，还推广到食管癌高发区汕头大学医学院附属肿瘤医院、安阳市肿瘤医院、河北医科大学二院、梅州市人民医院等医院和企业，应用效果良好。
--	---

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL2014101113488	2016-03-23	癌症危险分层生物标志物、其应用以及癌症危险分层装置	张灏
2	中国发明专利	中国	ZL2015105081298	2018-06-29	用于肿瘤等疾病诊断的外泌体液体活检试剂盒	张灏
3	中国发明专利	中国	ZL2017100853629	2019-03-08	PD-L1、CDK5 和 CTLA4 中的至少一种在制备肿瘤诊断试剂盒中的用途	张灏
4	中国发明专利	中国	ZL2017107408829	2019-05-24	一种人 PD-L1 蛋白 Y123 位点磷酸化抗体及其制备方法和应用	张灏
5	中国发明专利	中国	HK1217966	202	外泌体提取试剂盒及其	张灏

				0-02-21	在肿瘤等疾病液体活检中的应用	
6	中国实用新型专利	中国	ZL2017201429117	2017-09-26	一种唾液收集保存装置	张灏
7	中国实用新型专利	中国	ZL2019205743210	2020-04-14	一种唾液收集装置	张灏
8	中国实用新型专利	中国	ZL2019205743225	2020-04-14	一种旋转混匀仪	张灏
9	中国实用新型专利	中国	ZL2019205827324	2020-04-14	一种唾液收集装置	张灏
10	中国发明专利	中国	ZL2017100857333	2020-08-21	一种激活 PTPRO 基因表达的 saRNA 及其转运载体	张灏

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Aberrant methylation of the PTPRO gene in peripheral blood as a potential biomarker in esophageal squamous cell carcinoma patients	CANCER LETTERS	2012; 315(2): 138-144	7.36	张灏	11	11	否
2	Growth hormone-releasing hormone receptor antagonists inhibit human	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL	2016; 113(51): 14745	9.412	张灏、Andrew V. Schally	27	27	是

	gastric cancer through downregulation of PAK1-STAT3/NF-kappa B signaling	ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	- 14750					
3	Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling	CELL DEATH & DISEASE	2014; 5(2): e1088	6.30 4	张灏	137	137	否
4	外周血游离 DNA 甲基化检测:食管鳞癌早期诊疗的新机遇	[J].转化医学杂志	2012; 1(1)	0.56 4	张灏	2	2	否
5	外泌体研究、转化和临床应用专家共识	[J].转化医学杂志	2018; 7(6)	0.45 2	张灏	12	12	否
6	老药新用,小分子药物二甲双胍的抗肿瘤研究进展	[J].中国生化药物杂志	2016; 36(8): 16-21	0	张灏	7	7	否
7	Resveratrol-induced apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in esophageal squamous cell carcinoma	CANCER LETTERS	2013; 336(2): 325-337	7.36	张灏	66	66	否
8	Reciprocal androgen receptor/interleukin-6 crosstalk drives oesophageal carcinoma progression and contributes to patient prognosis	JOURNAL OF PATHOLOGY	2017; 241(4): 448-462	6.02 1	张灏	13	13	否
9	The oncogenic roles	CANCER	2018;	3.49	张灏	0	0	否

	of nuclear receptor coactivator 1 in human esophageal carcinoma	MEDICINE	7(10): 5205-5216	1				
10	RNA activation: Promise as a new weapon against cancer	CANCER LETTERS	2014; 355(1): 18-24	7.36	张灏	23	23	否
11	Clinical impact of tumor-infiltrating inflammatory cells in primary small cell esophageal carcinoma	Int J Mol Sci .	2014; 15(6): 9718-9734	4.556	张灏	10	10	否
12	PTPRO represses ERBB2-driven breast oncogenesis by dephosphorylation and endosomal internalization of ERBB2	ONCOGENE	2017; 36(3): 410-422	7.971	张灏、Sai-Ching Jim Yeung	8	8	是
13	Aberrant chimeric RNA GOLM1-MAK10 encoding a secreted fusion protein as a molecular signature for human esophageal squamous cell carcinoma	Oncotarget	2013; 4(11): 2135-2143	5.168	张灏、Laising Yen	4	4	是
14	Dysregulation of PAK1 Is Associated with DNA Damage and Is of Prognostic Importance in Primary Esophageal Small Cell Carcinoma	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	2015; 16(6): 12035-12050	4.556	张灏	11	11	否
15	Personalizing risk stratification by	INTERNATIONAL	2015; 136(7)	5.145	张灏	4	4	否

	addition of PAK1 expression to TNM staging: Improving the accuracy of clinical decision for gastroesophageal junction adenocarcinoma	JOURNAL OF CANCER	: 1636-1645					
16	Molecular functions and significance of the MTA family in hormone-independent cancer	Cancer Metastasis Rev .	2014; 33(4): 901-919	6.4	张灏	7	7	否
17	The Many Faces of MTA3 Protein in Normal Development and Cancers	Curr Protein Pept Sci	2016; 17(8): 726-734	2.52	张灏	7	7	否
18	Corepressor metastasis-associated protein 3 modulates epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis	Chin J Cancer .	2017; 36: 28	5.76	张灏、刘复兴	6	6	否
19	PTPRO promoter methylation is predictive of poorer outcome for HER2-positive breast cancer: indication for personalized therapy	J Transl Med	2013; 11: 245	4.124	张灏	17	17	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：张灏 排名：1 职称：教授,教授 行政职务：研究所所长 工作单位：暨南大学
---------	--

	对本项目的贡献：项目的总体规划及方案设计主要负责人，主持项目的总体研究工作，是专利的发明人。对各个创新点作出了创造性贡献，指导团队开发以 PAK1 为标志物的癌症危险分层装置，验证二甲双胍失活癌症关键信号通路的机制和促进癌细胞凋亡和自噬的机制，评估二甲双胍治疗食管肿瘤的药效，检验外周血中 PTPRO 甲基化状态在监测食管癌化疗疗效中的价值，建立液相芯片技术平台，提出了基于唾液外泌体的一种实时反映动态检测癌患者的疾病状态的试剂盒，从而及时制定更具有个体化的治疗措施；构建了新型 Organoid-PDX 体系。其贡献对应主要科技创新所列的第 1-7 项 姓名：王露 排名：2 职称：讲师,讲师 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：协助张灏教授对项目研究方案进行设计，主要负责相关表达载体的构建，参与实验分析和讨论。论文 09 第一作者，论文 10、11 并列第一作者。其贡献对应主要科教创新所列的第 4-7 项。 姓名：董洪梅 排名：3 职称：讲师,讲师 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：协助张灏教授对项目研究方案进行设计，主要负责相关表达载体的构建，参与实验分析和讨论。论文 08、12 第一作者，论文 02 并列第一作者。其贡献对应主要科教创新所列的第 4-7 项。 姓名：熊泉 排名：4 职称：其他,其他 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：协助张灏教授对项目研究方案进行设计，参与动物实验，协助收集标本组织。 姓名：周福有 排名：5 职称：教授,教授 行政职务：党委书记 工作单位：安阳市肿瘤医院 对本项目的贡献：协助收集临床标本、唾液标本，帮助分析结果。其贡献对应主要科技创新所列的第 1-3 项。 姓名：陈于平 排名：6
--	---

	职称：教授,教授 行政职务：主任 工作单位：汕头大学医学院附属肿瘤医院 对本项目的贡献：参与临床实验设计、协助收集临床标本、帮助分析结果。论文 01 第二作者，论文 08 第九作者，论文 13 第八作者，论文 15 第五作者。其贡献对应主要科技创新所列的第 1-3 项。 姓名：郭海鹏 排名：7 职称：教授,教授 行政职务：院办副主任 工作单位：汕头大学医学院附属肿瘤医院 对本项目的贡献：参与临床实验设计、协助收集临床标本、帮助分析结果。其贡献对应主要科技创新所列的第 1-3 项。 姓名：姚志猛 排名：8 职称：其他,其他 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：协助张灏教授对项目研究方案进行设计，参与分子生物学相关实验。论文 02 第五作者，论文 09、12 第六作者。其贡献对应主要科教创新所列的第 4-7 项。 姓名：李凯 排名：9 职称：其他,其他 行政职务：无 工作单位：暨南大学 对本项目的贡献：协助张灏教授对项目研究方案进行设计，参与细胞实验。论文 09 并列第一作者。其贡献对应主要科教创新所列的第 4-7 项。
主要完成单位情况	单位名称：暨南大学 排名：1 对本项目的贡献：我单位张灏团队长期关注我国高发的食管鳞癌，以该肿瘤为模型研究肿瘤领域共性问题：炎癌通路在肿瘤发生、转移和复发耐药中的作用机制。并针对食管鳞癌临床中的主要挑战，即缺乏早诊手段和有效的治疗靶点，开展了一系列转化应用的研发。在无创诊断、新型治疗靶点和老药新用等方面做出了突出贡献。相应成果发表在国际主流期刊，研发了诊疗体系和试剂盒获批了多项发明专利，在国际上率先开展了多项临床试验，组织国内外专家撰写了相关的专家共识，其成果编入了国内外出版的书籍。主要成果包括：1) 建立外周血检测 DNA 甲基化对食管癌监测疗效和早诊；2) 建立了基于唾液外泌体检测细胞和免疫微环境的标志物如嵌合 RNA 以及 PD-L1、CDK5 和 CTLA4 等，评估治疗反应和监测复发和早诊，在高发区开展了多中心临床试验；3) 通过长期研究炎癌通路调控，发现了多个新型肿

	瘤治疗靶点，建立了相关的干预策略和针对性药物；4) 还建立了食管鳞癌 Organoid 模型，并在此基础上构建了新型 Organoid-PDX 体系新型肿瘤模型，开发食管鳞癌个体化和精准化的的诊治方法。 该研究成果有助于食管鳞癌无创检测以及个体化、精准化诊疗，有良好的社会效益。 单位名称：汕头大学医学院附属肿瘤医院 排名：2 对本项目的贡献：提出了应用体液（外周血和唾液）检测肿瘤的液体活检体系，有助于临床上肿瘤早诊和治疗效果的检测；提出了利用生物标志物作为癌症危险分层标准新概念；利用基因敲除和基因嵌入小鼠建立了肿瘤动物模型，拓展了食管癌精准治疗和个体化治疗新领域，解决了肿瘤分层分型不精准、肿瘤化疗药物毒副作用大等关键技术难题。通过对一系列转化研究的应用，优化了肿瘤分层标准，提高了早诊和疗效检测，为难治的肿瘤找到安全有效的药物，对医学事业的向前发展起到推动作用，产生了重大的社会效益。 单位名称：安阳市肿瘤医院 排名：3 对本项目的贡献：提出了一种能够利用体液等生物样本进行肿瘤的检测，稳定性高、定量精准的液体活检系统。无创且可多次取样的简易检测方式，能找到早期诊断的肿瘤标志物和预测疾病预后。通过一些列转化研究，有助于临床医生迅速掌握患者病情，从而及时制定更具有个体化的治疗措施。
--	---